DEPRESSION

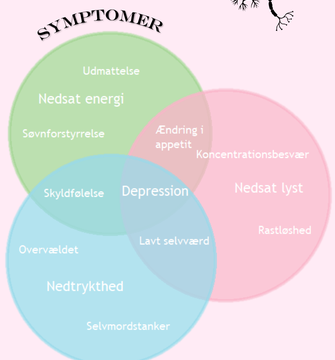
Gudrun Boesen Maya Engelund Lykke Miriam Sloth-Mansa
3u

HVAD ER DEPRESSION?

Udpræget træthed, nedsat energi og mangel på lyst er blandt de mange symptomer depression medfører. Depression er en psykisk sygdom som sammen med kræft og hjertesygdomme kategoriseres, som en folkesygdom. Det er en sygdom, som er så udbredt, at mindst 20% af den danske befolkning på et eller andet tidspunkt i deres liv vil opleve og udvikle symptomer. Siden år 2000 er antallet af danske unge mellem 15 og 19 år, der får stillet diagnosen, tredoblet. Depression er den psykiske sygdom, der rammer flest mennesker på verdensplan, og WHO karakteriserer depression som den 4. alvorligste sygdom i den vestlige verden.

Depression er en kompleks sygdom, hvis årsager endnu ikke er fuldstændig kortlagte. Miljø, ændringer i hjernen, hormoner, arv og genetiske forhold kan alle spille en væsentlig rolle i udviklingen af depression. Sygdommen kan forklares neurofysiologisk ved en nedsat funktion af nogle af de synapser i hjernen, som benytter sig af transmitterstofferne serotonin, dopamin og noradrenalin. Lægemidlet, som denne poster undersøger, virker ved at påvirke det serotonerge system, således at en balance i koncentration af serotonin genoprettes. Derfor undersøges signalstoffet serotonin til at starte med.

SYMPTOMER

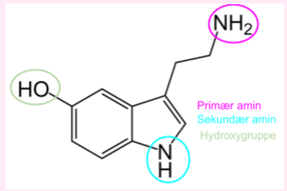


Figur 1: Figuren viser symptomer på depression, hvor hver farve repræsenterer et kernesymptom: Nedtrykthed, nedsat lyst og nedsat energi. På figuren ses også, hvordan andre symptomer overlapper med kernesymptomerne.

SEROTONIN

Serotonin er vigtigt for stort set alle hjernens funktioner: Appetit, søvn, hukommelse, veltilpashed samt lykke reguleres alle af serotonin.

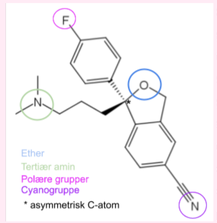
Kemisk set er serotonin en monoamin med den kemiske betegnelse 5-hydroxytryptamin også forkortet 5-HT. Serotonin dannes i kroppen ud fra aminosyren L-trytptofan. På figur 2 er funktionelle grupper markeret i serotonin. Det ses, at molekylet indeholder en phenol og to aminer. Både aminerne og hydroxygruppen i phenolen kan indgå i hydrogenbindinger. Yderligere indeholder serotonin også flere upolære dele bl.a. den aromatiske og cykliske forbindelse. Samlet er molekylet overvejende upolært. Hydroxygruppen kan afgive en hydron, og den primære amin kan optage en. Ved fysiologisk pH (pH=7,4) vil den primære amin optage en hydron, således serotonin får en positiv ladning, hvilket øger stoffets opløselighed i vand.



Figur 2: Serotonins strukturformel med markerede funktionelle grupper.

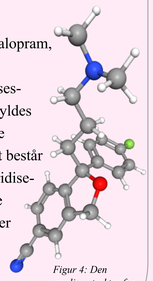
ESCITALOPRAM

Depression kan behandles med lægemidler kaldet antidepressiva. Der findes flere forskellige typer for antidepressiva herunder de såkaldte selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI). Lægemidlet escitalopram tilhører gruppen SSRI, som virker lindrende på depression ved at inhibere serotonin-transportproteinerne (SERT). Ved inhibering af SERT hæmmes genoptagelsen af serotonin i de præsynaptiske neuroner, så indholdet af serotonin i synapsekløfterne øges, og transmitterstoffet gentagende gange kan påvirke serotoninreceptorerne..



Figur 3: Escitalopramsstrukturformel med markerede funktionelle grupper. Stjernen markerer det kirale center.

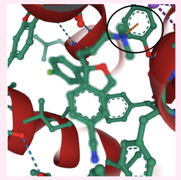
Escitalopram er S-formen af den racemiske citalopram, (jf. figur 3). S-citalopram har en ca. 150 gange højere affinitet for serotonin genoptagelses-transportsystemet end R-citalopram, hvilket skyldes stoffets rumlighed. På figur 2 er de funktionelle grupper i stoffet markeret. En stor del af stoffet består af aromatiske ringe, hvis C-atomer er sp^2 –hybridiseret, hvilket betyder, at ringstrukturerne er plane og uden fri drejelighed. Escitalopram indeholder også C-atomer, som er sp^3-hybridiseret bl.a. på sidekæden med den tertiære amin. Disse C-atomer har en tetraederstruktur og har samtidig fri drejelighed.



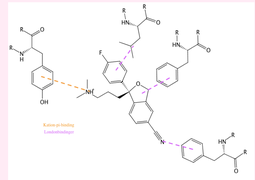
Figur 4: Den rumlige struktur for Escitalopram.

BINDINGSLOMME

Escitalopram binder sig til transportlommen med en kation-pi-binding, som er en stærk intermolekylær binding mellem en positiv ion og en benzenring (jf. figur 6, sort ring). Denne kation-pi-binding er grunden til, at S-citalopram har en højere affinitet end R-citalopram. R-citalopram er spejlvendt, hvilket betyder, at den ladede tertiære amin ikke befinder sig i nærheden af en benzenring. Derfor kan en kation-pi-binding ikke dannes, og R-citalopram kan ikke bindes til SERT. Der er også london-bindinger mellem upolære områder i hhv. escitalopram og aminosyresidegrupperne (jf. figur 7). Der er flere ligheder mellem opbygningen af escitalopram og serotonin, hvilket gør det muligt for begge stoffer at binde til SERT. Begge stoffer har mulighed for at danne en kation-pi-binding. Escitalopram kan lave flere londonbindinger end serotonin, dermed binder escitalopram sig bedre. Derudover er escitalopram end større molekyle, hvilket potentielt kan betyde, at det binder sig bedre.



Figur 6: Escitalopramsposition i SERT's active site. Sort cirkel markerer Kation-pi-binding.



Figur 7: En forsimplet 2D model af escitalopram bundet til SERT's aktive site.

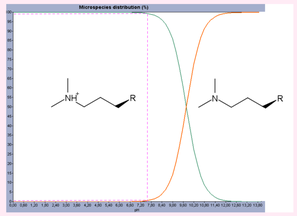
ESCITALOPRAM I KROPPEN

For at et stof skal kvalificere sig som et godt lægemiddel, kræver det, at stoffet besidder en række bestemte egenskaber. Det er først og fremmest vigtigt, at et lægemiddel er biotilgængeligt, hvilket vil sige, at det kan optages oralt og kan absorberes over tarmepitelcelleltaget. Et lægemiddel skal derudover designes, så det kan klare den lange række af udfordringer, det vil møde på dets vej gennem kroppen. I escitaloprams tilfælde er det afgørende, at det besidder egenskaben til at trænge gennem blod-hjerne barrieren. Blod-hjerne barrieren er en fedtholdig membran, hvilket betyder, at små lipofile molekyler egner sig godt som lægemidler til at behandle sygdomme i hjernen, som for eksempel depression.

Til at vurdere hvorvidt et lægemiddel er godt, benyttes Lipinski's regel af 5. På tabel 1 er escitalopram evne som lægemiddel, vurderet ud fra Lipinskis regel af 5.

Lipinskis regler	**Opfyldt?**
Have en molekylevægt under 500 Da	Escitalopram har en molekylevægt på 324,4 Da
Ikke have flere end 5 hydrogenbindingsdonorer (HBD)	Escitalopram har ingen HBD
Ikke have flere end 10 hydrogenbindingsacceptorer (HBA)	Escitalopram har 4 HBA
1< logP < 5	Escitalopram har logD = 1,41 ved pH = 7,4.

Tabel 1: På tabellen ses Lipinskis regel af 5, og hvorvidt escitalopram opfylder dem.



Figur 5: Bjerrumdiagrammet for escitalopram med pKs= 9,78. Fysiologisk pH er markeret med lyserød linje.

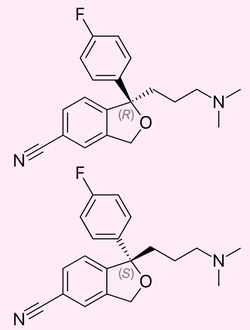
Escitaloprams syre base-egenskaber har også betydning for lægemidlets evne til at passere blod-hjerne barrieren. Escitalopram har mulighed for at optage en hydron på den tertiære amin og dermed få en positiv ladning. Ud fra lægemidlets bjerrumdiagram (jf. figur 5) ses det, at 99,59% af stoffet befinder sig på sin ladede syreform ved fysiologisk pH. Lægemidlet bliver derfor mere hydrofilt, hvilket gør det sværere for det at passere barrieren. Samtidig befinder 0,41 % af lægemidlet sig på sin neutrale form, som frit kan passere barrieren. Ligevægten mellem de to former for escitalopram vil forskydes idet den neutrale form passerer barrieren. Forskydningen medfører, at der dannes mere escitalopram på neutral form, som derefter kan passere barrieren igen og forskyde ligevægten yderligere. Efter lægemidlet har passeret barrieren vil ligevægten (jf. figur 5) igen indstille sig.

Fordelingsforholdet[1] (D) for escitalopram skal også tages i betragtning. Ved fysiologisk pH gælder følgende: logD = 1,41, dermed D = 25,7. Fordelingsforholdet viser, at der findes ca. 26 gange så meget escitalopram i den upolære fase som i den polære fase. Dette betyder, at på trods af, at escitalopram findes på syreform i kroppen, vil lægemidlet stadig kunne passere blod-hjerne barrieren.

[1]Log D benyttes, da escitalopram befinder sig på to former: syre og base. Log P kan benyttes i tilfælde, hvor et stof ikke har syre-base egenskaber.

FREMTIDIG BEHANDLING AF DEPRESSION

Lægemiddelindustrien er på en konstant søgen efter udvikling af nye lægemidler og optimering af allerede eksisterende lægemidler. Forskere har fundet ud af, at escitalopram virker bedre, end den racemiske citalopram. Det skyldes, at R-formen (jf. figur 8) er en allosterisk modulator, hvilket betyder, at den binder sig til et andet sted end det aktive center af SERT, og påvirker escitaloprams virkning som agonist. Dvs. at et optisk rent medikament af escitalopram, vil virke bedre. Det er, derfor relevant at lave en asymmetrisk syntese under produktionen af stoffet, hvilket også gøres af nogle medicinalfirmaer. Dog, er en asymmetrisk syntese ikke 100% effektiv, og der vil derfor stadig være en lille del af R-citalopram tilbage i medicinen. Det kan derfor være relevant at arbejde med at optimere den asymmetriske syntese, således at escitaloprams virkning optimeres.



Figur 8: R-form og S-form.

REFERENCER

- Besenbacher, Louise Morch: har hSERT et S2-bindingssite?, https://chem.au.dk/fileadmin/_migrated/content_uploads/Bachelor_Louise_Besenbacher_2011.pdf (besøgt: 04/03/2022)
- Bidstrup, Bodil Blem, Hede, Kirsten, Paludan-Müller Paul og Raae, Kristine: *Biologi i fokus*, 2009
- C Jacquot, D J David, A M Gardier, C Sánchez: *Escitalopram and citalopram: the unexpected role of the R-enantiomer*,https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17675913/ US National Library of Medicine, (besøgt: 13/03/2022)
- Park, Yong Soo og Sung, Ki-Wug: *Selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram inhibits 5-HT_3 receptor currents in NCB-20 cells*, US National Library of Medicine, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6819908/ (besøgt: 02/03/2022)
- Psykiatri Fonde: *depression*, https://psykiatrifonden.dk/diagnoser/depression (besøgt: (06/03/2022)
- PubChem: *escitalopram*, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serotonin (besøgt: 10/03/2022)
- PubChem: *Serotonin*, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serotonin (besøgt: 05/03/2022)
- Psykiatri Fonde: *depression*, https://psykiatrifonden.dk/diagnoser/depression (besøgt: (06/03/2022)
- StoneRidge: *Neurotransmitters and Depression: What You Need to Know*, https://pronghornpsych.com/neurotransmitters-and-depression/ (besøgt: 06/03/2022)

GEFION GYMNASIUM